

Bula para profissionais de saúde

United Medical Ltda.

AmBisome[®]

Anfotericina B liposomal liofilizada

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

AmBisome para injeção está disponível em caixas contendo 10 frascos-ampolas, cada um contendo 50 mg de anfotericina B encapsulada em liposomos. Acompanham 10 filtros de-5 micron descartáveis estéreis

Esse medicamento é de uso exclusivamente hospitalar e deve ser utilizado de acordo com as instruções de uso contidas nesta bula.

USO INJETÁVEL

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos:

AmBisome[®] para injeção é um produto liofilizado estéril para infusão endovenosa. Cada frasco ampola contém 50 mg de anfotericina B, U.S.P., Ph. Eur. encapsulada em liposomas

Ingrediente inativos:

A constituição dos liposomas é de aproximadamente 213 mg de fosfatidilcolina de soja hidrogenada, 52 mg de colesterol, U.S.N.F., 84 mg de distearoilfosfatidilglicerol, 0,64 mg de alfa tocoferol, USP, Ph. Eur., além de 900 mg de sacarose, U.S.NF, Ph. Eur. e 27 mg de succinato dissódico hexahidratado como tampão.

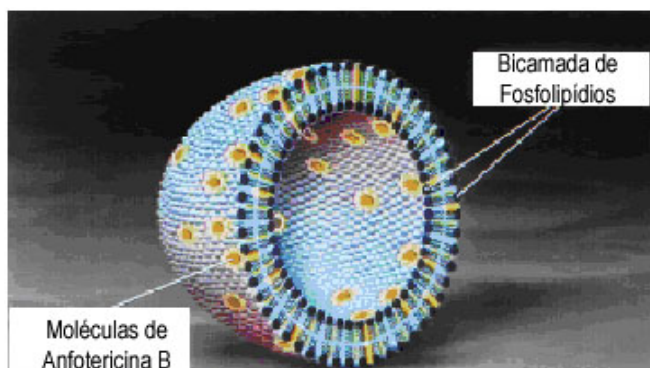
Os liposomas são vesículas esféricas, fechadas formadas por uma variedade de substâncias anfólicas tais como os fosfolípidios. Os fosfolípidios se arranjam entre si em uma membrana de dupla camada quando expostos a soluções aquosas. A parte lipofílica da molécula de anfotericina B permite que a droga se arranje entre a dupla camada dos liposomas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/DESCRIÇÃO

AmBisome para Injeção é um produto liofilizado estéril e apirogênico para infusão intravenosa. Cada frasco-ampola contém 50 mg de anfotericina B USP, intercalada em uma membrana liposomal consistindo de aproximadamente 213 mg de fosfatidilcolina de soja hidrogenada; 52 mg de colesterol, U.S.NF; 84 mg de distearoilfosfatidilglicerol; 0,64 mg de alfa tocoferol, USP, Ph. Eur. ; juntamente com 900 mg de sacarose, U.S.NF, Ph. Eur. e 27 mg de succinato dissódico hexa-hidratado como tampão. Após reconstituição com Água Estéril para Injeção, USP, o pH resultante da suspensão é de 5 – 6.

AmBisome é um verdadeiro sistema de liberação de droga liposomal com bicamada única. Os liposomos são vesículas esféricas fechadas, criadas pela mistura de proporções específicas de substâncias anfólicas, tais como fosfolípidios e colesterol, de forma que estes se reorganizem em múltiplas membranas com bicamadas concêntricas quando hidratados em soluções aquosas. Os liposomos com bicamada única são então formados por microemulsificação das vesículas multilamelares utilizando um homogeneizador. AmBisome consiste nestes liposomos de bicamada unilamelar com anfotericina B intercalada dentro da membrana. Devido à natureza e quantidade de substâncias anfólicas utilizadas, e da porção lipofílica da molécula de anfotericina B, a droga é uma parte integrante da estrutura geral dos liposomos de AmBisome. AmBisome contém liposomos

verdadeiros que são menores que 100 nm de diâmetro. Uma descrição esquemática do liposomo é apresentada a seguir.



Corte Transversal do Liposomo de AmBisome®

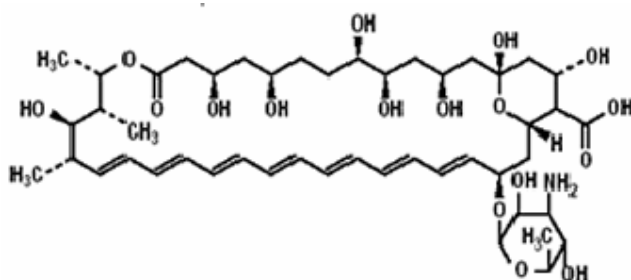
Observação: O encapsulamento liposomal ou incorporação em um complexo lipídico pode afetar substancialmente as propriedades funcionais de uma droga em relação às da droga não encapsulada ou droga associada a compostos não lipídicos. Em adição, produtos liposomais ou complexos lipídicos diferentes com um ingrediente ativo comum podem variar um do outro em relação à composição química e forma física do componente lipídico. Tais diferenças podem afetar as propriedades funcionais destes produtos.

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico, macrocíclico, polieno, produzido a partir de uma cepa de *Streptomyces nodosus*. A anfotericina B é denominada quimicamente como:

[1R-(1R*,3S*,5R*,6R*,9R*,11R*,15S*,16R*,17R*,18S*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R*, 35S*, 36R*, 37S*)] -33- [(3-Amino-3,6-dideoxi-β-D-manopiranosil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octa-hidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33,3,1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-ácido carboxílico (CAS No. 1397-89-3).

A anfotericina B possui como fórmula molecular $C_{47}H_{73}NO_{17}$ e peso molecular de 924,09.

A estrutura da anfotericina B é a seguinte:



MICROBIOLOGIA

Mecanismo de Ação

A anfotericina B, o ingrediente ativo de AmBisome, atua por ligação ao componente esteroide de uma membrana celular, levando a alterações na permeabilidade celular e morte celular. Embora a anfotericina B possua uma afinidade maior pelo componente ergosterol da membrana celular fúngica, esta pode também se ligar ao colesterol presente em células de mamíferos, causando citotoxicidade. AmBisome, a preparação liposomal de anfotericina B, demonstrou penetrar na parede celular de ambas as formas extracelular e intracelular do fungo suscetível.

Atividade *In Vitro* e *In Vivo*

AmBisome demonstrou atividade *in vitro* comparável à anfotericina B contra os seguintes microorganismos: Espécies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*), Espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *Cryptococcus neoformans* e *Blastomyces dermatitidis*. Porém, técnicas padronizadas para testes de susceptibilidade de agentes antifúngicos não foram estabelecidas e os resultados de tais estudos não necessariamente se correlacionam ao resultado clínico.

AmBisome é ativo em modelos animais contra *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*. A administração de AmBisome nestes modelos animais demonstrou proporcionar sobrevida prolongada dos animais infectados, redução de microorganismos nos órgãos alvo ou uma redução no peso pulmonar.

Resistência à Droga

Mutantes com suscetibilidade reduzida à anfotericina B foram isolados de várias espécies de fungos após passagem seriada em meio de cultura contendo a droga, e de alguns pacientes recebendo terapia prolongada. Estudos de combinação de drogas *in vitro* e *in vivo* sugerem que imidazóis podem induzir resistência à anfotericina B. Porém, a relevância clínica da resistência à droga não foi estabelecida.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Farmacocinética

O ensaio utilizado para determinação de anfotericina B em soro após administração de AmBisome não distingue a anfotericina B que está complexada com fosfolípidios de AmBisome da anfotericina B não complexada. O perfil farmacocinético da anfotericina B após administração de AmBisome é baseado nas concentrações séricas totais de anfotericina B. O perfil farmacocinético da anfotericina B foi determinado em pacientes com neutropenia febril e pacientes submetidos a transplante de medula óssea que receberam infusões de 1 – 2 horas de 1 a 5 mg/Kg/dia de AmBisome por 3 a 20 dias.

A farmacocinética da anfotericina B após administração de AmBisome não é linear, de forma que existe um aumento acima do proporcional nas concentrações séricas com um aumento na dose de 1 a 5 mg/Kg/dia. Os parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B total (média ± DP) após a primeira dose e em estado de equilíbrio são apresentados na tabela abaixo:

Parâmetros Farmacocinéticos de AmBisome

Dose (mg/Kg/dia):	1		2,5		5	
	1 N = 8	Último N = 7	1 N = 7	Último N = 7	1 N = 12	Último N = 9
Parâmetros						
C _{max} (mcg/ml)	7,3 ± 3,8	12,2 ± 4,9	17,2 ± 7,1	31,4 ± 17,8	57,6 ± 21	83 ± 35,2
AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/ml)	27 ± 14	60 ± 20	65 ± 33	197 ± 183	269 ± 96	555 ± 311
t _½ (hr)	10,7 ± 6,4	7 ± 2,1	8,1 ± 2,3	6,3 ± 2	6,4 ± 2,1	6,8 ± 2,1
V _{SS} (L/kg)	0,44 ± 0,27	0,14 ± 0,05	0,40 ± 0,37	0,16 ± 0,09	0,16 ± 0,1	0,1 ± 0,07
Cl (mL/h/kg)	39 ± 22	17 ± 6	51 ± 44	22 ± 15	21 ± 14	11 ± 6

Distribuição

Baseado nas concentrações totais de anfotericina B determinadas dentro de um intervalo de dosagem (24 horas) após administração de AmBisome, a meia-vida média foi de 7 – 10 horas. Porém, baseado

na concentração total de anfotericina B determinada até 49 dias após a administração de AmBisome, a meia vida média foi de 100 – 153 horas. A meia-vida de eliminação terminal longa é provavelmente uma redistribuição lenta a partir dos tecidos. As concentrações de estado de equilíbrio foram geralmente atingidas dentro de 4 dias da administração.

Embora variáveis, as concentrações de vale médias de anfotericina B permaneceram relativamente constantes com a administração repetida da mesma dose durante a faixa de 1 a 5 mg/Kg/dia, indicando nenhum acúmulo significativo da droga no soro.

Metabolismo

As vias metabólicas da anfotericina B após a administração de AmBisome não são conhecidas.

Excreção

A depuração média em estado de equilíbrio foi independente da dose. A excreção de anfotericina B após a administração de AmBisome não foi estudada.

Farmacocinética em Populações Especiais

Comprometimento Renal

O efeito do comprometimento renal na disposição de anfotericina B após a administração de AmBisome não foi estudado. Porém, AmBisome foi administrado de forma bem sucedida a pacientes com comprometimento renal pré-existente (ver **DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**).

Comprometimento Hepático

O efeito do comprometimento hepático na disposição de anfotericina B após a administração de AmBisome não é conhecido.

Pacientes Pediátricos e Idosos

A farmacocinética de anfotericina B após a administração de AmBisome em pacientes pediátricos e idosos não foi estudada; porém, AmBisome foi utilizado em pacientes pediátricos e idosos ver **DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**.

Sexo e Etnia

O efeito do sexo ou etnia na farmacocinética da anfotericina B após a administração de AmBisome não é conhecido.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Descrição de Estudos Clínicos

Onze estudos clínicos sustentando a eficácia e segurança de AmBisome foram conduzidos. Este programa clínico incluiu tanto estudos controlados quanto não controlados. Estes estudos, os quais envolveram 2171 pacientes, incluíram pacientes com micoses sistêmicas confirmadas, terapia empírica e leishmaniose visceral.

Mil novecentos e quarenta e seis episódios foram avaliáveis em relação à eficácia, dos quais 1280 (302 pediátricos e 978 adultos) foram tratados com AmBisome.

Três estudos de terapia empírica controlados compararam a eficácia e segurança de AmBisome à anfotericina B. Um destes estudos foi conduzido em uma população pediátrica, um em adultos e um terceiro em pacientes com idade de 2 anos ou mais. Em adição, um estudo de terapia empírica controlado, comparando a segurança de AmBisome à do Abelcet[®] (complexo lipídico de anfotericina B), foi conduzido em pacientes com idade de 2 anos ou mais.

Um estudo controlado comparou a eficácia e segurança de AmBisome à anfotericina B em pacientes infectados por HIV com meningite por criptococos.

Um estudo de uso por compaixão incluiu pacientes cujo tratamento com desoxicolato de anfotericina B tinha sido mal sucedido ou que tinham sido incapazes de receber desoxicolato de anfotericina B devido à insuficiência renal.

Terapia Empírica em Pacientes Neutropênicos Febris

O Estudo 94-0-0020, um estudo randomizado, duplo-cego, comparativo e multicêntrico, avaliou a eficácia de AmBisome (1,5 – 6 mg/Kg/dia) comparada ao desoxicolato de anfotericina B (0,3 – 1,2 mg/Kg/dia) no tratamento empírico de 687 pacientes neutropênicos adultos e pediátricos que estavam febris apesar de terem recebido pelo menos 96 horas de terapia antibacteriana de amplo espectro. O sucesso terapêutico requereu (a) resolução da febre durante o período neutropênico, (b) ausência de uma infecção fúngica emergente, (c) sobrevivência do paciente por pelo menos 7 dias após a terapia (d) nenhuma descontinuação da terapia devido à toxicidade ou ausência de eficácia e (e) resolução de qualquer infecção fúngica na entrada do estudo.

As taxas de sucesso terapêutico geral para AmBisome e desoxicolato de anfotericina B foram equivalentes. Os resultados são resumidos na tabela a seguir. **Observação:** As categorias apresentadas abaixo não são mutuamente exclusivas.

Terapia Empírica em Pacientes Neutropênicos Febris: Estudo Randomizado, Duplo-Cego em 687 Pacientes

	AmBisome	Anfotericina B
Número de pacientes recebendo pelo menos uma dose da droga de estudo	343	344
Sucesso Geral	171 (49,9%)	169 (49,1%)
Resolução da febre durante o período neutropênico	199 (58%)	200 (58,1%)
Nenhuma infecção fúngica emergente do tratamento	300 (87,5%)	301 (87,7%)
Sobrevivência durante 7 dias após a droga de estudo	318 (92,7%)	308 (89,5%)
Droga de estudo não descontinuada prematuramente devido à toxicidade ou ausência de eficácia*	294 (85,7%)	280 (81,4%)

*8 e 10 pacientes, respectivamente, foram tratados como falhas devido à descontinuação prematura isoladamente.

Esta equivalência terapêutica não teve nenhuma relação aparente com o uso de profilaxia antifúngica pré-estudo ou fatores de estimulação de colônia granulocítica concomitantes.

As incidências de infecções fúngicas emergentes, confirmadas micologicamente e clinicamente diagnósticas, são apresentadas na tabela a seguir. AmBisome e anfotericina B demonstraram ser equivalentes em relação ao número total de infecções fúngicas emergentes.

Terapia Empírica em Pacientes Neutropênicos Febris: Infecções Fúngicas emergentes

	Ambisome	Anfotericina B
Número de pacientes recebendo pelo menos uma dose da droga de estudo	343	344
Infecções fúngicas micologicamente confirmadas	11 (3,2%)	27 (7,8%)
Infecção fúngica clinicamente diagnosticada	32 (9,3%)	16 (4,7%)
Total de Infecções fúngicas emergentes	43 (12,5%)	43 (12,5%)

Infecções fúngicas micologicamente confirmadas na entrada do estudo foram curadas em 8 de 11 pacientes no grupo recebendo AmBisome e 7 em 10 no grupo da anfotericina B.

O Estudo 97-0-034, um estudo randomizado, duplo-cego, comparativo e multicêntrico avaliou a segurança de AmBisome (3 e 5 mg/Kg/dia) comparada ao complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/Kg/dia) no tratamento empírico de 202 pacientes neutropênicos adultos e 42 pediátricos. Cento e sessenta e seis pacientes receberam AmBisome (85 pacientes receberam 3 mg/Kg/dia e 81 receberam 5 mg/Kg/dia) e 78 pacientes receberam complexo lipídico de anfotericina B. Os pacientes do estudo estavam febris apesar de terem recebido pelo menos 72 horas de terapia antibacteriana de amplo espectro. O objetivo primário deste estudo foi a segurança. O estudo não foi delineado a fim de retirar conclusões com significado estatístico e relacionados à eficácia comparativa e, na verdade, Abelcet não é rotulado para esta indicação.

Dois estudos de sustentação, prospectivos, randomizados, abertos, comparativos e multicêntricos examinaram a eficácia de duas dosagens de AmBisome (1 e 3 mg/Kg/dia) comparada ao desoxicolato de anfotericina B (1 mg/Kg/dia) no tratamento de pacientes neutropênicos com infecções fúngicas presumidas. Estes pacientes foram submetidos à quimioterapia como parte de um transplante de medula óssea ou apresentavam doença hematológica. O estudo 104-10 incluiu pacientes adultos (n = 134). O estudo 104-14 incluiu pacientes pediátricos (n = 214). Ambos os estudos sustentaram a equivalência de eficácia de AmBisome e anfotericina B como terapia empírica em pacientes neutropênicos febris.

Tratamento de Meningite por Criptococos em Pacientes Infectados por HIV

O Estudo 94-0-013, um estudo randomizado, duplo-cego, comparativo e multicêntrico, avaliou a eficácia de AmBisome (3 e 6 mg/Kg/dia) comparada com o desoxicolato de anfotericina B (0,7 mg/Kg/dia) para o tratamento de meningite por criptococos em 266 pacientes HIV positivos adultos e um pediátrico (o paciente pediátrico recebeu desoxicolato de anfotericina B). Dos 267 pacientes tratados, 86 receberam AmBisome 3 mg/Kg/dia, 94 receberam 6 mg/Kg/dia e 87 receberam desoxicolato de anfotericina B; a meningite por criptococos foi documentada por uma cultura de líquido cefalorraquidiano no ponto basal em 73, 85 e 76 pacientes, respectivamente. Os pacientes receberam a droga de estudo uma vez ao dia por um período de indução de 11 a 21 dias. Após indução, todos os pacientes passaram a receber fluconazol oral na dose de 400 mg/dia para adultos e 200 mg/dia para pacientes com menos de 13 anos de idade para completar a terapia dirigida por protocolo de 10 semanas. Para pacientes micologicamente avaliáveis, definidos como todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose da droga de estudo, apresentando uma cultura de LCR basal positiva e pelo menos uma cultura de acompanhamento, o sucesso foi avaliado na semana 2 (ou seja, 14 ± 4 dias) e foi definido como conversão da cultura de LCR. As taxas de sucesso após 2 semanas para AmBisome e desoxicolato de anfotericina B são resumidas na tabela a seguir:

Taxas de sucesso após 2 semanas (conversão de cultura de LCR) – Estudo 94-0-013

	AmBisome 3 mg/Kg	AmBisome 6 mg/Kg	Anfotericina B 0,7 mg/Kg
Sucesso na Semana 2	35/60 (58,3%) 97,5% IC ¹ = -9,4% +31%	36/75 (48%) 97,5% IC ¹ = -18,8%, +19,9%	29/61 (47,5%)

¹ Intervalo de confiança de 97,5% para a diferença entre as taxas de sucesso de AmBisome e anfotericina B. Um valor negativo é a favor da anfotericina B. Um valor positivo é a favor de AmBisome.

O sucesso em 10 semanas foi definido como sucesso clínico na semana 10 mais conversão da cultura de LCR na Semana 10 ou antes disto. As taxas de sucesso em 10 semanas com cultura basal positiva para espécies *Cryptococcus* são resumidas na tabela a seguir e mostram que a eficácia de AmBisome 6 mg/Kg/dia se aproxima da eficácia do regime com desoxicolato de anfotericina B. Estes dados não sustentam a conclusão de que AmBisome 3 mg/Kg/dia é comparável em eficácia ao desoxicolato de anfotericina B. A tabela também apresenta as taxas de sobrevida de 10 semanas para os pacientes tratados neste estudo.

Taxas de Sucesso e Taxas de Sobrevida na Semana 10, Estudo 94-0-013

(ver texto para definições)

	Ambisome 3 mg/Kg	AmBisome 6 mg/Kg	Anfotericina B
Sucesso em pacientes com meningite por criptococos documentada	27/73 (37%) 97,5% IC ¹ = -33,7% +2,4%	42/85 (49%) 97,5% IC ¹ = -20,9% +14,5%	40/76 (53%)
Taxas de sobrevida	74/86 (86%) 97,5% IC ¹ = -13,8% +8,9%	85/94 (90%) 97,5% IC ¹ = -8,3% +12,2%	77/87 (89%)

¹ Intervalo de confiança de 97,5% para a diferença entre as taxas de sucesso de AmBisome e anfotericina B. Um valor negativo é a favor da anfotericina B. Um valor positivo é a favor de AmBisome.

A incidência de eventos adversos relacionados à infusão, cardiovasculares e renais foi mais baixa em pacientes recebendo AmBisome em comparação ao desoxicolato de anfotericina B (ver a seção REAÇÕES ADVERSAS para obter detalhes). Portanto, os riscos e benefícios (vantagens e desvantagens) das diferentes formulações de anfotericina B devem ser levadas em consideração ao selecionar um regime de tratamento para o paciente.

Tratamento de Pacientes com infecções por Espécies *Aspergillus*, espécies *Candida* e/ou Espécies *Cryptococcus* Refratárias ao Desoxicolato de Anfotericina B, ou em Pacientes onde o Comprometimento Renal ou Toxicidade Inaceitável Impeça o uso de Desoxicolato de Anfotericina B

AmBisome foi avaliado em um estudo por compaixão em pacientes hospitalizados com infecções fúngicas sistêmicas. Estes pacientes apresentavam infecções fúngicas refratárias ao desoxicolato de anfotericina B, eram intolerantes ao uso do desoxicolato de anfotericina B, ou apresentavam insuficiência renal pré-existente. O recrutamento de pacientes envolveu 140 episódios de infecção em 133 pacientes, 53 episódios avaliáveis quanto à resposta microbiológica e 91 episódios quanto ao resultado clínico. O sucesso clínico e erradicação micológica ocorreu em alguns pacientes com aspergilose, candidíase e criptococose documentadas.

Tratamento de Leishmaniose Visceral

AmBisome foi estudado em pacientes com leishmaniose visceral documentada ou presumida, infectados na baía do Mediterrâneo por *Leishmania infantum*, Estudos clínicos não forneceram dados conclusivos em relação à eficácia contra *L. donovani* ou *L. chagasi*.

AmBisome atingiu altas taxas de depuração aguda do parasita em pacientes imunocompetentes quando doses totais de 12 - 30 mg/Kg foram administradas. A maioria destes pacientes imunocompetentes permaneceu livre de relapso durante períodos de acompanhamento de 6 meses ou mais. Embora uma eliminação aguda de parasitas tenha sido atingida na maioria dos pacientes imunocomprometidos que receberam doses totais de 30 - 40 mg/Kg, observou-se que a maioria destes pacientes apresentou relapso nos 6 meses após a finalização da terapia. Dos 21 pacientes imunocomprometidos estudados, 17 eram co-infectados com HIV; aproximadamente metade dos pacientes infectados por HIV tinha AIDS. A tabela a seguir apresenta uma comparação das taxas de eficácia entre pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos infectados na baía do Mediterrâneo que não tiveram tratamento prévio ou tratamento prévio remoto para leishmaniose visceral. A eficácia é expressa tanto como remoção aguda do parasita no final da terapia (FT) como o sucesso geral (remoção sem relapso) durante o período de acompanhamento de mais de 6 meses para pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos.

Eficácia de AmBisome na Leishmaniose Visceral

Pacientes Imunocompetentes

N° Pacientes		Remoção de Parasitas (%) no FT	Taxa de Sucesso (%) no Acompanhamento
87		86/87 (98,9)	83/86 (96,5)
Pacientes Imunocomprometidos			
Regime	Dose Total	Remoção de Parasitas (%) no FT	Taxa de Sucesso (%) no Acompanhamento
100 mg/dia x 21 dias	29 – 38,9 mg/kg	10/10 (100)	2/10 (20)
4 mg/kg/dia, dias 1 – 5, e 10, 17, 24, 31, 38	40 mg/kg	8/9 (88,9)	0/7 (0)
Total		18/19 (94,7)	2/17 (11,8)

Quando acompanhados por 6 meses ou mais após o tratamento, a taxa de sucesso geral entre pacientes imunocompetentes foi de 96,5% e a taxa de sucesso geral entre pacientes imunocomprometidos foi de 11,8% devido ao relapso na maioria dos pacientes. Embora relatos de casos sugiram que possa haver uma função da terapia de longa duração na prevenção de relapsos em pacientes co-infectados por HIV (Lopez-Dupla, *et al. J. Antimicrob Chemother* 1993; 32:657-659), não existe nenhum dado disponível até o momento documentando a eficácia ou segurança de cursos repetidos de AmBisome ou de terapia de manutenção com esta droga entre pacientes imunocomprometidos.

3. INDICAÇÕES

AmBisome é indicado para:

- Terapia empírica de infecção fúngica presumida em pacientes neutropênicos febris.
- Tratamento de Meningite por criptococos em pacientes infectados por HIV (ver **DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**)
- Tratamento de pacientes com infecções por espécies de *Aspergillus*, espécies de *Cândida* e/ou espécies de *Cryptococcus* (ver acima para o tratamento de Meningite por criptococos) refratárias ao desoxicolato de anfotericina B ou em pacientes onde o comprometimento renal ou toxicidade inaceitável impeça o uso de desoxicolato de anfotericina B.
- Tratamento de leishmaniose visceral. Em pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral tratados com AmBisome, as taxas de relapso foram altas após eliminação inicial de parasitas (ver **DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**).

Ver **POSOLOGIA** para obter as doses recomendadas por indicação.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

AmBisome é contra-indicado em pacientes que tenham demonstrado possuir hipersensibilidade conhecida ao desoxicolato de anfotericina B ou qualquer outro constituinte do produto, a não ser que, na opinião do médico, o benefício da terapia seja maior que os riscos.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

AmBisome deve ser administrado por infusão intravenosa, utilizando um dispositivo de infusão controlado, durante um período de aproximadamente 120 minutos.

Um filtro de membrana de linha pode ser utilizado para infusão intravenosa de AmBisome, desde que O DIÂMETRO MÉDIO DE PORO DO FILTRO SEJA MENOR QUE 1 MICRON.

OBSERVAÇÃO: Uma linha intravenosa existente deve ser enxaguada com Dextrose 5% para Injeção antes da infusão de AmBisome. Se isto não for possível, AmBisome deve ser administrado através de uma linha separada.

O tempo de infusão pode ser reduzido para aproximadamente 60 minutos em pacientes que toleram bem o tratamento. Se o paciente apresentar desconforto durante a infusão, a duração da infusão pode ser aumentada.

Instruções para Reconstituição, Filtração e Diluição

Leia Cuidadosamente toda esta Seção Antes de Iniciar a Reconstituição

AmBisome **deve** ser reconstituído utilizando Água Estéril para Injeção, USP (sem agente bacteriostático). Os frascos-ampola de AmBisome contendo 50 mg de anfotericina B são preparados da seguinte forma:

Reconstituição:

1. Adicione asepticamente 12 ml de Água Estéril para Injeção, USP a cada frasco-ampola de AmBisome a fim de obter uma preparação contendo 4 mg de anfotericina B/ml.

ADVERTÊNCIA: NÃO RECONSTITUA COM SOLUÇÃO SALINA OU ADICIONE SOLUÇÃO SALINA À PREPARAÇÃO RECONSTITUÍDA, NEM MISTURE COM OUTRAS DROGAS. O uso de qualquer solução que não sejam as recomendadas, ou a presença de agente bacteriostático na solução pode causar precipitação de AmBisome.

2. **Imediatamente após a adição de água, AGITE O FRASCO-AMPOLA VIGOROSAMENTE** por 30 segundos a fim dispersar completamente o AmBisome. AmBisome forma uma suspensão amarela e translúcida. Inspeção visualmente o frasco quanto à presença de material particulado e continue agitando até completa dispersão.

Filtração e Diluição:

3. Calcule a quantidade de AmBisome reconstituído (4 mg/ml) a ser adicionalmente diluído.
4. Retire esta quantidade de AmBisome reconstituído em uma seringa estéril.
5. Conecte o filtro fornecido de 5 micron à seringa. Injete o conteúdo da seringa através do filtro, na quantidade apropriada de Dextrose 5% para Injeção. (Use somente um filtro por frasco-ampola de AmBisome).
6. AmBisome deve ser diluído com Dextrose 5% para Injeção até uma concentração final de 1 a 2 mg/ml antes da administração. Concentrações mais baixas (0,2 a 0,5 mg/ml) podem ser apropriadas para bebês e crianças pequenas a fim de proporcionar volume suficiente para infusão. **DESCARTE OS FRASCOS-AMPOLA PARCIALMENTE USADOS.**

ARMAZENAMENTO DE AMBISOME:

Os frascos não abertos do material liofilizado devem ser armazenados a temperaturas de até 25 °C (77 °F).

Armazenagem do Produto Reconstituído Concentrado

O produto reconstituído concentrado pode ser armazenado por até 24 horas entre 2 – 8 °C (36 – 46 °F) após reconstituição com Água Estéril para Injeção, USP. Não congele.

Armazenagem do Produto Diluído

Não congelar. Proteger da luz. A infusão de AmBisome deverá ser iniciada até 6 horas após a diluição com a solução de Dextrose a 5%.

Assim como com todos os produtos parenterais, AmBisome reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e recipiente permitirem. Não utilize o material se houver qualquer evidência de precipitação ou material estranho. Técnica asséptica deve ser estritamente observada em toda a

manipulação, já que nenhum conservante ou agente bacteriostático está presente em AmBisome ou nos materiais especificados para reconstituição e diluição.

6. POSOLOGIA

A dose inicial recomendada de AmBisome para cada indicação, para pacientes adultos e pediátricos, é a seguinte:

Indicação	Dose (mg/kg/dia)
Terapia Empírica	3
Infecções fúngicas sistêmicas <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	3 - 5
Meningite por criptococos em pacientes infectados por HIV (ver DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS)	6

A dose e taxa de infusão devem ser individualizadas em relação às necessidades do paciente específico, a fim de garantir eficácia máxima e ainda minimizar toxicidades sistêmicas ou eventos adversos.

As doses recomendadas para leishmaniose visceral são apresentadas a seguir:

Leishmaniose Visceral	Dose (mg/kg/dia)
Pacientes imunocompetentes	3 (dias 1 – 5) e 3 nos dias 14, 21
Pacientes imunocomprometidos	4 (dias 1 – 5) e 4 nos dias 10, 17, 24, 31, 38

Para pacientes imunocompetentes que não obtiverem eliminação parasítica com a dose recomendada, a repetição do curso de terapia pode ser útil.

Para pacientes imunocomprometidos que não consigam eliminar os parasitas ou que apresentem relapsos, um aconselhamento com especialistas em relação a um tratamento adicional é recomendado. Para obter informações adicionais, consulte **DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS**.

7. ADVERTÊNCIAS

Existem relatos da ocorrência de anafilaxia com desoxicolato de anfotericina B ou outras drogas contendo anfotericina B, incluindo AmBisome. Se uma reação anafilática severa ocorrer, a infusão deve ser imediatamente descontinuada e o paciente não deve receber infusões adicionais de AmBisome.

PRECAUÇÕES:

Geral

Assim como qualquer produto contendo anfotericina B, a droga deve ser administrada por pessoas treinadas. Durante o período inicial de administração, os pacientes devem estar sob observação clínica rigorosa. AmBisome tem demonstrado ser significativamente menos tóxico que o desoxicolato de anfotericina B; porém, eventos adversos podem ainda ocorrer.

Testes Laboratoriais

O controle do paciente deve incluir avaliações laboratoriais das funções renal, hepática e hematopoiética e eletrólitos séricos (particularmente magnésio e potássio).

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Nenhum estudo de longa duração em animais foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de AmBisome. AmBisome não foi avaliado com a finalidade de determinar o seu potencial mutagênico. Um Estudo Reprodutivo de Segmento I em ratos demonstrou um ciclo estrogênico anormal (diestro prolongado) e número reduzido de corpo lúteo nos grupos recebendo altas doses (10 e 15 mg/Kg, doses equivalentes a doses humanas de 1,6 e 2,4 mg/Kg com base em considerações de área de superfície corpórea). AmBisome não afetou a fertilidade ou dias de copulação. Não ocorreu nenhum efeito na função reprodutiva masculina.

Categoria B de Gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existe nenhum estudo adequado e bem controlado sobre uso de AmBisome em mulheres grávidas. Infecções fúngicas sistêmicas foram tratadas com sucesso em mulheres grávidas com desoxicolato de anfotericina B, mas o número de casos relatados foi pequeno.

Estudos de Segmento II, realizados tanto em ratos quanto em coelhos, concluíram que AmBisome não possui nenhum potencial teratogênico nestas espécies. Em ratos, a dose não tóxica materna de AmBisome foi estimada como sendo 5 mg/Kg (equivalente a 0,16 a 0,8 vezes a faixa de dose clínica humana recomendada de 1 a 5 mg/Kg) e em coelhos 3 mg/Kg (equivalente a 0,2 a 1 vez a faixa de dose clínica humana recomendada), com base na correção de área de superfície corpórea. Coelhos recebendo as doses mais altas (equivalente a 0,5 a 2 vezes a dose humana recomendada) de AmBisome apresentaram uma taxa mais alta de abortos espontâneos que os grupos controle. AmBisome deve somente ser utilizado durante a gravidez se os possíveis benefícios derivados se sobrepuserem aos riscos potenciais envolvidos.

Mães em Aleitamento

Muitas drogas são excretadas no leite humano. Porém, não se sabe se AmBisome é excretado no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves nas crianças sendo amamentadas, uma decisão deve ser tomada, seja em descontinuar o aleitamento ou descontinuar a droga, levando em consideração a importância da droga à mãe.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Idosos

A experiência com AmBisome em idosos (65 anos ou mais) incluiu 72 pacientes. Não foi necessário alterar a dose de AmBisome nesta população. Assim como com a maioria das drogas, pacientes idosos recebendo AmBisome devem ser cuidadosamente monitorados.

Uso Pediátrico

Pacientes pediátricos, com idade de 1 mês a 16 anos, com infecção fúngica presumida (terapia empírica), infecções fúngicas sistêmicas confirmadas ou com leishmaniose visceral foram tratados com sucesso com AmBisome. Em estudos que incluíram 302 pacientes pediátricos que receberam AmBisome, não houve qualquer diferença na eficácia ou segurança de AmBisome em comparação a

adultos. Como pacientes pediátricos receberam AmBisome em doses comparáveis às utilizadas em adultos com base em quilogramas de peso corpóreo, nenhum ajuste de dosagem é requerido nesta população. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos abaixo da idade de um mês não foram estabelecidas.

(Ver **DESCRIÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS – Terapia Empírica em Pacientes Neutropênicos Febris e POSOLOGIA**).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamentosas

Nenhum estudo clínico formal sobre interações medicamentosas foi conduzido com AmBisome. Porém, as seguintes drogas são conhecidas por interagir com a anfotericina B e podem interagir com AmBisome:

Agentes antineoplásicos: O uso concomitante de agentes antineoplásicos pode aumentar o potencial de toxicidade renal, broncospasmo e hipotensão. Agentes antineoplásicos devem ser administrados concomitantemente com cautela.

Corticosteróides e corticotropina (ACTH): O uso concomitante de corticosteróides e ACTH pode potencializar a hipocalcemia, o que pode predispor o paciente à disfunção cardíaca. Se utilizado concomitantemente, os níveis de eletrólitos séricos devem ser cuidadosamente monitorados.

Glicosídeos digitálicos: O uso concomitante pode induzir hipocalcemia e pode potencializar a toxicidade por digitálicos. Quando administrados concomitantemente, os níveis de potássio sérico devem ser cuidadosamente monitorados.

Flucitosina: O uso concomitante de flucitosina pode aumentar a toxicidade da flucitosina por possível aumento de sua recaptura celular e/ou comprometimento de sua excreção renal.

Azóis (por exemplo, cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol, etc): Estudos animais *in vitro* e *in vivo* da combinação de anfotericina B e imidazóis sugerem que os imidazóis podem induzir resistência fúngica à anfotericina B. A terapia de combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Transfusões de leucócitos: Toxicidade pulmonar aguda foi relatada em pacientes recebendo simultaneamente anfotericina B intravenosa e transfusões de leucócitos.

Outras medicações nefrotóxicas: O uso concomitante de anfotericina B e outras medicações nefrotóxicas pode aumentar o potencial de toxicidade renal induzida por drogas. A monitorização intensiva da função renal é recomendada em pacientes requerendo qualquer combinação de medicações nefrotóxicas.

Relaxantes musculares esqueléticos: A hipocalcemia induzida por anfotericina B pode aumentar o efeito curariforme de relaxantes musculares esqueléticos (por exemplo, tubocurarina) devido à hipocalcemia. Quando administrados concomitantemente, os níveis séricos de potássio devem ser monitorados cuidadosamente.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os seguintes eventos adversos são baseados na experiência com 592 pacientes adultos (295 tratados com AmBisome e 297 tratados com desoxicolato de anfotericina B) e 95 pacientes pediátricos (48 tratados com AmBisome e 47 tratados com desoxicolato de anfotericina B) no Estudo 94-0-002, um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico em pacientes neutropênicos febris. AmBisome e anfotericina B foram infundidos por mais de duas horas.

A incidência de eventos adversos comuns (incidência de 10% ou mais) ocorrendo com AmBisome em comparação ao desoxicolato de anfotericina B, independentemente da relação com a droga de estudo, é apresentada na tabela a seguir:

Estudo 94-0-002 - Terapia Empírica Eventos Adversos Comuns

Evento Adverso por Sistema do Organismo	AmBisome N = 343 %	Anfotericina B N = 344 %
Corpo como um Todo		
Dor abdominal	19,8	21,8
Astenia	13,1	10,8
Dor lombar	12	7,3
Reação à transfusão de hemoderivado	18,4	18,6
Calafrios	47,5	75,9
Infecção	11,1	9,3
Dor	14	12,8
Sepse	14	11,3
Sistema Cardiovascular		
Dor torácica	12	11,6
Hipertensão	7,9	16,3
Hipotensão	14,3	21,5
Taquicardia	13,4	20,9
Sistema Digestivo		
Diarréia	30,3	27,3
Hemorragia gastrointestinal	9,9	11,3
Náusea	39,7	38,7
Vômitos	31,8	43,9
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais		
Elevação de fosfatase alcalina	22,2	19,2
Elevação de ALT (TGP)	14,6	14
Elevação de AST (TGO)	12,8	12,8
Hiperbilirrubinemia	18,1	19,2
Elevação de BUN	21	31,1
Elevação de creatinina	22,4	42,2
Edema	14,3	14,8
Hiperglicemia	23	27,9
Hipernatremia	4,1	11
Hipervolemia	12,2	15,4
Hipercalcemia	18,4	20,9
Hipocalemia	42,9	50,6
Hipomagnesemia	20,4	25,6
Edema periférico	14,6	17,2
Sistema Nervoso		
Ansiedade	13,7	11
Confusão	11,4	13,4
Cefaléia	19,8	20,9
Insônia	17,2	14,2
Sistema Respiratório		
Tosse aumentada	17,8	21,8
Dispnéia	23	29,1
Epistaxis	14,9	20,1
Hipóxia	7,6	14,8
Distúrbio pulmonar	17,8	17,4
Derrame pleural	12,5	9,6
Rinite	11,1	11
Pele e Anexos		
Prurido	10,8	10,2
Rash	24,8	24,4
Sudorese	7	10,8
Sistema Urogenital		
Hematúria	14	14

AmBisome foi bem tolerado. AmBisome apresentou uma menor incidência de calafrios, hipertensão, hipotensão, taquicardia, hipóxia, hipocalemia e vários eventos relacionados à função renal reduzida em comparação ao desoxicolato de anfotericina B.

Em pacientes pediátricos (16 anos de idade ou menos) neste estudo duplo-cego, AmBisome, em comparação ao desoxicolato de anfotericina B, apresentou uma menor incidência de hipocalemia (37% versus 55%), calafrios (29% versus 68%), vômitos (27% versus 55%) e hipertensão (10%

versus 21%). Tendências similares, embora com uma incidência um pouco menor, foram observadas no Estudo 104-14 randomizado, aberto envolvendo 205 pacientes pediátricos neutropênicos febris (141 tratados com AmBisome e 64 tratados com desoxicolato de anfotericina B). Pacientes pediátricos parecem possuir maior tolerância que indivíduos com mais idade para os efeitos nefrotóxicos do desoxicolato de anfotericina B.

Os seguintes eventos adversos são baseados na experiência com 244 pacientes (202 pacientes adultos e 42 pediátricos), dos quais 85 foram tratados com 3 mg/Kg/dia de AmBisome, 81 pacientes foram tratados com 5 mg/Kg/dia de AmBisome e 78 pacientes com 5 mg/Kg de complexo lipídico de anfotericina B no Estudo 97-0-034, um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico em pacientes neutropênicos febris. AmBisome e o complexo lipídico de anfotericina B foram infundidos por mais de duas horas. As incidências de eventos adversos ocorrendo em mais que 10% dos indivíduos em um ou mais braços, independentemente da relação à droga de estudo, são resumidas na tabela a seguir:

**Estudo 97-0-034 - Terapia Empírica
Eventos Adversos Comuns**

Evento Adverso por Sistema do Organismo	AmBisome 3 mg/kg/dia n = 85 %	AmBisome 5 mg/kg/dia n = 81 %	Complexo Lipídico de Anfotericina B 5 mg/kg/dia n = 78 %
Corpo como um Todo			
Dor abdominal	12,9	9,9	11,5
Astenia	8,2	6,2	11,5
Calafrios/Rigidez	40	48,1	89,7
Sepse	12,9	7,4	11,5
Reação à transfusão	10,6	8,6	5,1
Sistema Cardiovascular			
Dor torácica	8,2	11,1	6,4
Hipertensão	10,6	19,8	23,1
Hipotensão	10,6	7,4	19,2
Taquicardia	9,4	18,5	23,1
Sistema Digestivo			
Diarréia	15,3	17,3	14,1
Náusea	25,9	29,6	37,2
Vômitos	22,4	25,9	30,8
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais			
Elevação de fosfatase alcalina	7,1	8,6	12,8
Hiperbilirrubinemia	16,5	11,1	11,5
Elevação de BUN	20	18,5	28,2
Elevação de creatinina	20	18,5	48,7
Edema	12,9	12,3	12,8
Hiperglicemia	8,2	8,6	14,1
Hipervolemia	8,2	11,1	14,1
Hipocalcemia	10,6	4,9	5,1
Hipocalcemia	37,6	43,2	39,7
Hipomagnesemia	15,3	25,9	15,4
Testes anormais de função hepática	10,6	7,4	11,5
Sistema Nervoso			
Ansiedade	10,6	7,4	9
Confusão	12,9	8,6	3,8
Cefaléia	9,4	17,3	10,3
Sistema Respiratório			
Dispnéia	17,6	22,2	23,1
Epistaxis	10,6	8,6	14,1
Hipóxia	7,1	6,2	20,5
Distúrbio pulmonar	14,1	13,6	15,4
Pele e Anexos			
Rash	23,5	22,2	14,1

Os eventos adversos a seguir são baseados na experiência de 267 pacientes (266 pacientes adultos e 1 paciente pediátrico), dos quais 86 pacientes foram tratados com 3 mg/Kg/dia de AmBisome, 94 pacientes foram tratados com 6 mg/Kg/dia de AmBisome e 87 pacientes foram tratados com 0,7

mg/Kg de desoxicolato de anfotericina B no Estudo 94-0-013, um estudo randomizado, duplo-cego, comparativo e multicêntrico, sobre o tratamento de meningite por criptococos em pacientes HIV positivos. As incidências de eventos adversos ocorrendo em mais de 10% dos indivíduos em um ou mais braços, independentemente da relação à droga de estudo, são resumidas na tabela a seguir:

**Estudo 94-0-013 – Terapia contra Meningite por criptococos
Eventos Adversos Comuns**

Evento Adverso por Sistema do Organismo	AmBisome 3 mg/kg/dia n = 86 %	AmBisome 6 mg/kg/dia n = 94 %	Anfotericina B 0,7 mg/kg/dia 5 mg/Kg/dia n = 87 %
Corpo como um Todo			
Dor abdominal	7	7,4	10,3
Infecção	12,8	11,7	6,9
Complicações de procedimento	8,1	9,6	10,3
Sistema Cardiovascular			
Flebite	9,3	10,6	25,3
Sistema Digestivo			
Anorexia	14	9,6	11,5
Constipação	15,1	14,9	20,7
Diarréia	10,5	16	10,3
Náusea	16,3	21,3	25,3
Vômitos	10,5	21,3	20,7
Sistema Heme e Linfático			
Anemia	26,7	47,9	43,7
Leucopenia	15,1	17	17,2
Trombocitopenia	5,8	12,8	6,9
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais			
Hiperbilirrubinemia	0	8,5	12,6
Elevação de BUN	9,3	7,4	10,3
Elevação de creatinina	18,6	39,4	43,7
Hiperglicemia	9,3	12,8	17,2
Hipocalcemia	12,8	17	13,8
Hipocalemia	31,4	51,1	48,3
Hipomagnesemia	29,1	48,9	40,2
Hiponatremia	11,6	8,5	9,2
Resultados anormais de estudos de função hepática	12,8	4,3	9,2
Sistema Nervoso			
Tontura	7	8,5	10,3
Insônia	22,1	17	20,7
Sistema Respiratório			
Aumento de tosse	8,1	2,1	10,3
Pele e anexos			
Rash	4,7	11,7	4,6

Reações Relacionadas à Infusão

No Estudo 94-0-002, o grande estudo duplo-cego em pacientes neutropênicos febris pediátricos e adultos, nenhuma pré-medicação para prevenir reação relacionada à infusão foi administrada antes da primeira dose da droga de estudo (Dia 1). Os pacientes tratados com AmBisome apresentaram uma menor incidência de febre relacionada à infusão (17% versus 44%), calafrios/rigidez (18% versus 54%) e vômitos (6% versus 8%) no Dia 1 em comparação a pacientes tratados com desoxicolato de anfotericina B. A incidência de reações relacionadas à infusão no Dia 1 em pacientes pediátricos e adultos é resumida na tabela abaixo:

Incidência de Reações Relacionadas à Infusão (RRI) no Dia 1 por Idade de Paciente

	Pacientes Pediátricos (≤ 16 anos de idade)		Pacientes Adultos (> 16 anos de idade)	
	AmBisome	Anfotericina B	AmBisome	Anfotericina B
Número total de pacientes recebendo pelo menos uma dose da droga de estudo	48	47	295	297
Pacientes com aumento de febre [†] ≥ 1 °C	6 (13%)	22 (47%)	52 (18%)	128 (43%)
Paciente com calafrios/rigidez	4 (8%)	22 (47%)	59 (20%)	165 (56%)
Pacientes com náusea	4 (8%)	4 (9%)	38 (13%)	31 (10%)
Pacientes com vômitos	2 (4%)	7 (15%)	19 (6%)	21 (7%)
Pacientes com outras reações	10 (21%)	13 (28%)	47 (16%)	69 (23%)

[†] Temperatura corpórea no Dia 1 aumentou acima da temperatura medida dentro de 1 hora antes da infusão (temperatura pré-infusão) ou acima do valor de infusão mais baixo (nenhuma temperatura pré-infusão registrada)

Durante todas as infusões da droga do estudo, os eventos cardio-respiratórios, exceto vasodilatação (eritema súbito da face), foram mais freqüentes nos pacientes tratados com anfotericina B, conforme resumido na tabela a seguir:

Incidência de Eventos Cardio-Respiratórios Relacionados à Infusão

Evento	AmBisome N = 343	Anfotericina B N = 344
Hipotensão	12 (3,5%)	28 (8,1%)
Taquicardia	8 (2,3%)	43 (12,5%)
Hipertensão	8 (2,3%)	39 (11,3%)
Vasodilatação	18 (5,2%)	2 (0,6%)
Dispnéia	16 (4,7%)	25 (7,3%)
Hiperventilação	4 (1,2%)	17 (4,9%)
Hipóxia	1 (0,3%)	22 (6,4%)

A porcentagem dos pacientes que receberam drogas, seja para o tratamento ou prevenção de reações relacionadas à infusão (por exemplo, acetaminofeno, difenidramina, meperidina e hidrocortisona), foi mais baixa em pacientes tratados com AmBisome comparado com pacientes tratados com desoxicolato de anfotericina B.

No estudo de terapia empírica 97-0-034, no Dia 1, onde nenhuma pré-medicação foi administrada, a incidência geral de eventos de calafrios/rigidez relacionados à infusão foi significativamente mais baixa para pacientes recebendo AmBisome em comparação aos recebendo complexo lipídico de anfotericina B. Febre, calafrios/rigidez e hipóxia foram significativamente mais baixos para cada grupo de AmBisome comparado ao grupo recebendo complexo lipídico de anfotericina B. O evento de hipóxia relacionado à infusão foi relatado para 11,5% dos pacientes tratados com complexo lipídico de anfotericina B em comparação a 0% dos pacientes recebendo 3 mg/Kg/dia de AmBisome e 1,2% de pacientes tratados com 5 mg/Kg de AmBisome.

Incidência de Reações Relacionadas à Infusão (RRI) no Dia 1 – Calafrios/Rigidez Estudo 97-0-034 – Terapia Empírica

	AmBisome			Complexo Lipídico de Anfotericina B 5 mg/kg/dia
	3 mg/kg/dia	5 mg/kg/dia	AMBOS	
Número total de pacientes	85	81	166	78
Pacientes com Calafrios/Rigidez (Dia 1)	16 (18,8%)	19 (23,5%)	35 (21,1%)	62 (79,5%)
Pacientes com outras reações notáveis:				
Febre ($\geq 1^\circ\text{C}$ de aumento de temperatura) †	20 (23,5%)	16 (19,8%)	36 (21,7%)	45 (57,7%)
Náusea	9 (10,6%)	7 (8,6%)	16 (9,6%)	9 (11,5%)
Vômitos	5 (5,9%)	5 (6,2%)	10 (6%)	11 (14,1%)
Hipertensão	4 (4,7%)	7 (8,6%)	11 (6,6%)	12 (15,4%)
Taquicardia	2 (2,4%)	8 (9,9%)	10 (6%)	14 (17,9%)
Dispnéia	4 (4,7%)	8 (9,9%)	12 (7,2%)	8 (10,3%)
Hipóxia	0	1 (1,2%)	1 (< 1%)	9 (11,5%)

† Temperatura corpórea no Dia 1 aumentou acima da temperatura medida dentro de 1 hora antes da infusão (temperatura pré-infusão) ou acima do valor de infusão mais baixo (nenhuma temperatura pré-infusão registrada)

Pacientes não receberam pré-medicações a fim de prevenir reações relacionadas à infusão antes do Dia 1 de infusão da droga de estudo.

No Estudo 94-0-013, um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico comparando AmBisome e desoxicolato de anfotericina B como terapia inicial para meningite por criptococos, pré-medicações para prevenir reações relacionadas à infusão foram permitidas. Pacientes tratados com AmBisome apresentaram uma menor incidência de febre, calafrios/rigidez e eventos adversos respiratórios, conforme resumido na tabela abaixo:

Incidência de Reações Relacionadas à Infusão Estudo 94-0-013

	AmBisome 3 mg/kg	AmBisome 6 mg/kg	Anfotericina B
Número total de pacientes recebendo pelo menos uma dose da droga de estudo	86	94	87
Pacientes com aumento de febre $\geq 1^\circ\text{C}$	6 (7%)	8 (9%)	24 (28%)
Paciente com calafrios/rigidez	5 (6%)	8 (9%)	42 (48%)
Pacientes com náusea	11 (13%)	13 (14%)	18 (20%)
Pacientes com vômitos	14 (16%)	13 (14%)	16 (18%)
Eventos adversos respiratórios	0	1 (1%)	8 (9%)

Ocorreram alguns poucos relatos de eritema na face, dor nas costas com ou sem aperto no peito e dor torácica associados à administração de AmBisome; na ocasião, isto foi severo. Onde estes sintomas foram observados, a reação se desenvolveu dentro de alguns poucos minutos após o início da infusão e desapareceu rapidamente quando a infusão parou. Os sintomas não ocorreram com cada dose e usualmente não ocorreram novamente nas administrações subseqüentes quando a velocidade de infusão foi reduzida.

Toxicidade e Descontinuação da Administração

No Estudo 94-0-002, uma incidência significativamente mais baixa de toxicidade de grau 3 ou 4 foi observada no grupo recebendo AmBisome em comparação ao grupo recebendo anfotericina B. Em adição, aproximadamente três vezes mais pacientes que receberam anfotericina B requereram uma redução de dose devido à toxicidade ou descontinuação da administração da droga de estudo devido a uma reação relacionada à infusão, em comparação àqueles recebendo AmBisome.

No estudo de terapia empírica 97-0-034, uma maior proporção de pacientes no grupo recebendo complexo lipídico de anfotericina B descontinuou a droga de estudo devido a um evento adverso que nos grupos recebendo AmBisome.

Eventos Adversos Menos Comuns

Os seguintes eventos adversos foram também relatados em 2% a 10% de pacientes tratados com AmBisome recebendo quimioterapia ou transplante de medula óssea ou com doença por HIV em seis estudos clínicos comparativos:

Corpo como um Todo – Abdômen aumentado, reação alérgica, celulite, reação imunológica mediada por células, edema na face, doença de enxerto versus hospedeiro, indisposição, dor no pescoço e complicação de procedimento.

Sistema Cardiovascular – Arritmia, fibrilação atrial, bradicardia, parada cardíaca, cardiomegalia, hemorragia, hipotensão postural, doença de válvula cardíaca, distúrbio vascular e vasodilatação (eritema súbito da face)

Sistema Digestivo – Anorexia, constipação, boca/nariz seco, dispepsia, disfagia, eructação, incontinência fecal, flatulência, hemorróidas, hemorragia oral/gengival, hematêmese, danos hepatocelulares, hepatomegalia, testes anormais de função hepática, íleo, mucosite, distúrbio retal, estomatite, estomatite ulcerativa e doença hepática veno-oclusiva.

Sistema Heme e Linfático – Anemia, distúrbio de coagulação, equimose, sobrecarga de fluídos, petéquias, redução de protrombina, aumento de protrombina e trombocitopenia

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais – Acidose, amilase elevada, hipercloremia, hipercalemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, elevação de lactato desidrogenase, elevação de nitrogênio não proveniente de proteínas (NPN), alcalose respiratória

Sistema músculo-esquelético – Artralgia, dor óssea, distonia, mialgia e rigidez

Sistema Nervoso – Agitação, coma, convulsão, tosse, depressão, disestesia, tontura, alucinações, nervosismo, parestesia, sonolência, pensamentos anormais e tremor

Sistema Respiratório – Asma, atelectasia, hemoptilise, soluços, hiperventilação, sintomas semelhantes à gripe, edema pulmonar, faringite, pneumonia, insuficiência respiratória, falha respiratória e sinusite

Pele e Anexos – Alopecia, pele seca, herpes simplex, inflamação no sítio de injeção, rash maculopapular, púrpura, descoloração da pele, distúrbio cutâneo, úlcera na pele, urticária e rash vesiculobolhoso

Sentidos Especiais – Conjuntivite, olhos secos e hemorragia ocular.

Sistema Urogenital – Função renal anormal, insuficiência renal aguda, disúria, insuficiência renal, nefropatia tóxica, incontinência urinária e hemorragia vaginal.

As seguintes experiências adversas infrequentes foram relatadas na vigilância pós-comercialização em adição às mencionadas acima: angioedema, eritema, urticária, cianose/hipoventilação, edema pulmonar, agranulocitose, cistite hemorrágica.

Valores de Laboratório Clínico

O efeito de AmBisome na função renal e hepática e nos eletrólitos séricos foi avaliado a partir de valores laboratoriais determinados repetidamente no Estudo 94-0-002. A frequência e magnitude das anormalidades de testes hepáticos foram similares nos grupos tratados com AmBisome e anfotericina

B. A nefrotoxicidade foi definida como valores de creatinina aumentando 100% ou mais em relação aos níveis pré-tratamento em pacientes pediátricos e valores de creatinina aumentando 100% ou mais em relação dos níveis pré-tratamento em pacientes adultos, desde que a concentração de pico de creatinina fosse > 1,2 mg/dl. A hipocalcemia foi definida como níveis de potássio ≤ 2,5 mmol/l em qualquer momento durante o tratamento.

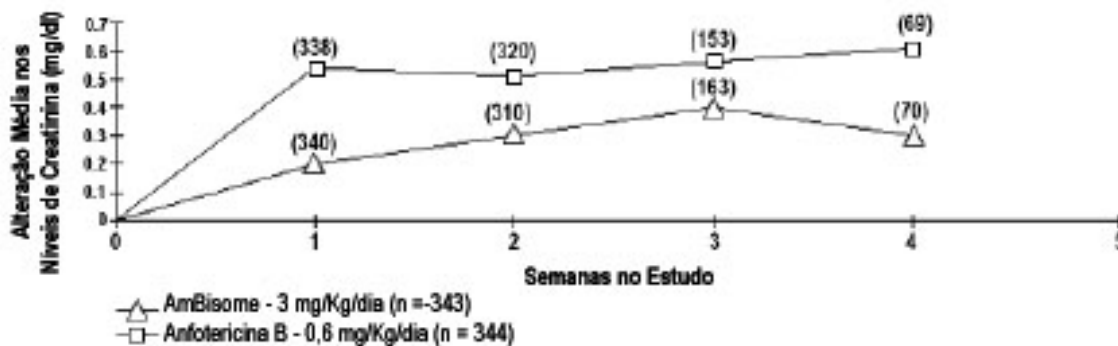
A incidência de nefrotoxicidade, concentração média de creatinina sérica de pico, alteração média a partir do basal na creatinina sérica e incidência de hipocalcemia no estudo duplo-cego e randomizado foram mais baixas no grupo recebendo AmBisome, conforme resumido na tabela a seguir:

Estudo 94-0-002 – Evidências Laboratoriais de Nefrotoxicidade

	AmBisome	Anfotericina B
Número total de pacientes recebendo pelo menos uma dose da droga de estudo	343	344
Nefrotoxicidade	64 (18,7%)	116 (33,7%)
Creatinina média de pico	1,24 mg/dl	1,52 mg/dl
Alteração média na creatinina a partir do basal	0,48 mg/dl	0,77 mg/dl
Hipocalcemia	23 (6,7%)	40 (11,6%)

O efeito de AmBisome (3 mg/Kg/dia) versus anfotericina B (0,6 mg/Kg/dia) na função renal em pacientes adultos incluídos neste estudo é ilustrado na figura a seguir:

Alteração Média na Creatinina com o Decorrer do Tempo no Estudo 94-0-002



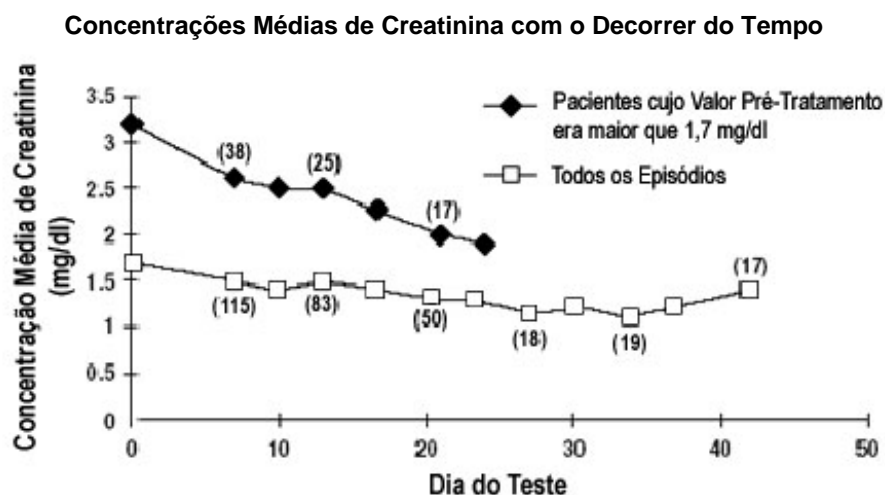
No estudo de terapia empírica 97-0-034, a incidência de nefrotoxicidade, conforme determinada pelos aumentos de creatinina sérica a partir do basal, foi significativamente mais baixa para pacientes que receberam AmBisome (grupos de dose individuais e combinados) em comparação ao complexo lipídico de anfotericina B.

Incidência de Nefrotoxicidade Estudo 97-0-034 - Terapia Empírica

	AmBisome			Complexo Lipídico de Anfotericina B
	3 mg/kg/dia	5 mg/kg/dia	AMBOS	5 mg/kg/dia
Número total de pacientes	85	81	166	78
Número com nefrotoxicidade				

1,5x o valor sérico basal de creatinina	25 (29,4%)	21 (25,9%)	46 (27,7%)	49 (62,8%)
2x o valor sérico basal de creatinina	12 (14,1%)	12 (14,8%)	24 (14,5%)	33 (42,3 %)

O gráfico a seguir apresenta as concentrações médias de creatinina sérica no estudo de uso por compaixão e mostra que existe uma queda nas concentrações pré-tratamento para todos os pacientes, especialmente aqueles com concentrações de creatinina elevadas pré-tratamento (acima de 1,7 mg/dl).



A incidência de nefrotoxicidade no Estudo 94-0-013, estudo comparativo sobre meningite por criptococos, foi mais baixa nos grupos tratados com AmBisome, conforme mostrado na tabela a seguir:

**Evidências Laboratoriais de Nefrotoxicidade
Estudo 94-0-013**

	AmBisome 3 mg/kg	AmBisome 6 mg/kg	Anfotericina B
Número total de pacientes recebendo pelo menos uma dose da droga de estudo	86	94	87
Número com nefrotoxicidade (%)			
1,5x creatinina sérica basal	30 (35%)	44 (47%)	52 (60%)
2x creatinina sérica basal	12 (14%)	20 (21%)	29 (33%)

11. SUPERDOSE

A toxicidade de AmBisome devido à superdosagem não foi bem definida. Doses diárias repetidas de até 10 mg/Kg em pacientes pediátricos e 15 mg/Kg em pacientes adultos foram administradas em estudos clínicos sem relatos de toxicidade relacionada à dose.

Manejo – Se ocorrer superdosagem, cesse a administração imediatamente. Medidas de suporte sintomáticas devem ser instituídas. Atenção particular deve ser dada à monitorização da função renal.

12. ARMAZENAGEM

Armazenagem de AmBisome®

FRASCOS AMPOLA DO MATERIAL LIOFILIZADO DEVEM SER ARMAZENADOS À TEMPERATURA ABAIXO DE 25° C E AO ABRIGO DA LUZ. NÃO CONGELAR.

Armazenagem do Produto Concentrado Reconstituído

O PRODUTO CONCENTRADO RECONSTITUÍDO PODE SER ESTOCADO POR ATÉ 24 HORAS À TEMPERATURA DE 2° - 8° C (36° - 46° F) APÓS RECONSTITUIÇÃO COM ÁGUA ESTÉRIL PARA INJEÇÃO. NÃO CONGELAR.

Armazenagem do Produto Reconstituído Diluído com Solução de Dextrose a 5%

NÃO CONGELAR. A INFUSÃO DE AMBISOME DEVERÁ SER INICIADA ATÉ 6 HORAS APÓS A DILUIÇÃO COM A SOLUÇÃO DE DEXTROSE A 5%.

Venda Sob Prescrição Médica

Lote, data de fabricação e data de validade: vide rótulo
Reg. M.S. 1.2576.0007.1-1
Farm. Resp.: Dr. Ademir Tesser - CRF-SP n.º 14.570

Fabricado por



San Dimas, CA 91773

Importado por *United Medical Ltda.*

Av. dos Imarés, 401 CEP 04085-000 São Paulo, SP Brasil
CNPJ n.º 68.949.239/0001-46 Ind. Brasileira
www.unitedmedical.com.br
SAC 0800-7705180

AmBisome® é uma marca registrada da Gilead Sciences, Inc.

Abelcet® é uma marca registrada da The Liposome Company, Inc

© 2005 Gilead Sciences, Inc.

Revisado: Outubro 2002

OCT05 BrSep05